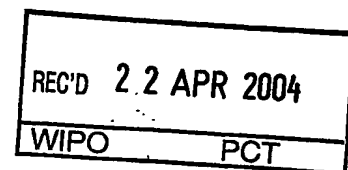


02. 4. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 4 月 3 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 1 0 0 3 8 8
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 1 0 0 3 8 8]

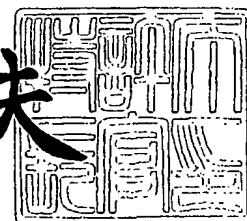
出 願 人
Applicant(s): 小 野 薬 品 工 業 株 式 会 社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 3 月 1 2 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫





【書類名】 特許願

【整理番号】 AEJP-67

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社

 【氏名】 竹信 敬史

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社

 【氏名】 鎌中 喜久

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社

 【氏名】 小島 隆明

【特許出願人】

 【識別番号】 000185983

 【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

 【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

 【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 029595

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 脊柱管狭窄症治療剤

【特許請求の範囲】

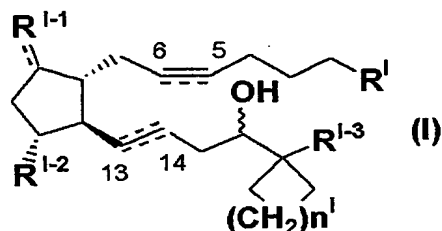
【請求項 1】 EP 3 アゴニスト作用を有していてもよい EP 2 アゴニストおよび／または EP 2 アゴニスト作用を有していてもよい EP 3 アゴニストを組み合わせてなる脊柱管狭窄症治療剤。

【請求項 2】 EP 3 アゴニスト作用を有していてもよい EP 2 アゴニストと EP 2 アゴニスト作用を有していてもよい EP 3 アゴニストとをそれぞれ投与することを特徴とする請求項 1 の脊柱管狭窄症治療剤。

【請求項3】 EP3アゴニスト作用を有していてもよいEP2アゴニストとEP2アゴニスト作用を有していてもよいEP3アゴニストとを同一製剤中に含有することを特徴とする請求項1記載の脊柱管狭窄症治療剤。

【請求項 4】 EP3 アゴニスト作用を有していてもよい EP2 アゴニストが、一般式 (I)

【化1】



(式中、 R^I はカルボキシ基またはヒドロキシメチル基を表わし、 R^{I-1} はオキソ基、メチレン基またはハロゲン原子を表わし、 R^{I-2} は水素原子、水酸基、またはC1～4のアルコキシ基を表わし、 R^{I-3} は水素原子、C1～8のアルキル基、C2～8のアルケニル基、C2～8のアルキニル基、または1～3個の以下の(1)～(5)の基で置換されているC1～8のアルキル基、C2～8のアルケニル基またはC2～8のアルキニル基を表わし：(1)ハロゲン原子、(2)C1～4のアルコキシ基、(3)C3～7のシクロアルキル基、(4)フェニル基、または(5)1～3個のハロゲン原子、C1～4のアルキル基、C1～4のアルコキシ基、ニトロ基またはトリフルオロメチル基で置換されているフェニル基； n^I は0～4を表わし、

【化 2】

は一重結合または二重結合を表わし、

【化 3】

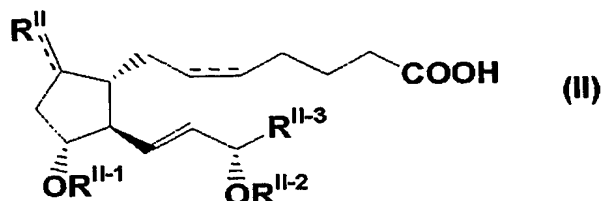
は二重結合または三重結合を表わし、

【化 4】

は一重結合、二重結合または三重結合を表わす。ただし、(1) 5-6 位と 13-14 位は同時に三重結合を表わさない。(2) 13-14 位が二重結合を表わすとき、その二重結合は E 体、Z 体または E Z 体の混合物を表わす。) で示される化合物、それらの塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物である請求項 1 記載の脊柱管狭窄症治療剤。

【請求項 5】 EP 2 アゴニスト作用を有していてもよい EP 3 アゴニストが、一般式 (I I)

【化 5】



(式中、R^{II} は、オキシ基またはハロゲン原子を表わし、
R^{II-1} および R^{II-2} は、それぞれ独立して、C1-4 アルキル基を表わし、
R^{II-3} は、C1-10 アルキル基、C2-10 アルケニレン基、C2-10 アルキニレン基、フェニル、フェノキシ、C3-7 シクロアルキルまたは C3-7 シクロアルキルオキシで置換されている C1-10 アルキル基、C2-10 アルケニレン基または C2-10 アルキニレン基を表わす。フェニルおよびシクロアルキル基は、1-3 個の C1-4 アルキル、C1-4 アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、ニトロで置換されていてもよい。

【化 6】

は単結合または二重結合を表わす。) で示される化合物、それらの塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物である請求項 1 記載の脊柱管狭窄症治療剤。

【請求項 6】 EP 3 アゴニスト作用を有する EP 2 アゴニストを含有する脊柱管狭窄症治療剤。

【請求項 7】 EP 2 アゴニスト作用を有する EP 3 アゴニストを含有する脊柱管狭窄症治療剤。

【請求項 8】 EP 3 アゴニスト作用を有していてもよい EP 2 アゴニストおよび／または EP 2 アゴニスト作用を有していてもよい EP 3 アゴニストを組み合わせてなる医薬を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における脊柱管狭窄症の治療方法。

【請求項 9】 脊柱管狭窄症治療剤を製造するための EP 3 アゴニスト作用を有していてもよい EP 2 アゴニストおよび／または EP 2 アゴニスト作用を有していてもよい EP 3 アゴニストの使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、脊柱管狭窄症の治療剤に関する。

【0002】

さらに詳しくは、EP 3 アゴニスト作用を有していてもよい EP 2 アゴニストおよび／または EP 2 アゴニスト作用を有していてもよい EP 3 アゴニストを組み合わせてなる脊柱管狭窄症治療剤に関する。

【0003】

【発明の背景】

頸椎から仙椎に至るそれぞれの椎体と、棘突起で囲まれた内部スペースを脊柱管という。脊柱管狭窄症は、脊柱管を構成する脊椎や黄色靱帯の肥大変性や、椎間板の突出等で脊柱管が狭められ、神経根や馬尾などの神経組織が圧迫を受けて



各種症状を呈する状態である。脊柱管狭窄症は、脊柱管の狭小部位によって、広範脊柱管狭窄症、胸部脊柱管狭窄症、腰部脊柱管狭窄症等に分類される。その症状としては、神経圧迫による腰痛や上肢または下肢の痛み、しびれ等がある。特に馬尾神経が傷害されると、歩行中に腰痛、下肢の痛み、しびれ、脱力感がひどくなり、この症状を間欠跛行という。

【0004】

PGE₂ は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等の多彩な生理的、薬理的機能を有していることが知られている。

【0005】

近年の研究によれば、PGE₂ 受容体には、それぞれ生理的あるいは薬理的に異なった役割を担うサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して4種類あり、それぞれ、EP1、EP2、EP3、EP4と呼ばれている (Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signaling 12, 379-391 (1995))。これらのサブタイプ受容体に主に選択的に結合する化合物を用い、これらの各サブタイプ受容体の機能を調べ、各種疾患に有用な、より副作用の少ない薬剤を発見することが可能となった。

【0006】

【従来の技術】

一般式 (I) で表される化合物はEP2 アゴニスト作用を有することが知られており、免疫疾患 (自己免疫疾患、臓器移植等)、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、早産、流産、緑内障等の網膜神経障害等に対する予防及び／または治療に有用であることが開示されている (特許文献1 参照。)。

【0007】

一般式 (II) で表される化合物はEP3 アゴニスト作用を有することが知られており、肝疾患、腎疾患、膵炎、心筋梗塞などに対する予防および／または治療に有用であることが開示されている (特許文献2 参照。)。

【0008】

【特許文献 1】

欧州特許出願公開第 860430 号明細書。

【0009】

【特許文献 2】

国際公開第 WO 98/34916 号パンフレット。

【0010】

【発明の解決しようとする課題】

脊柱管狭窄症の治療法としては、重症の場合、外科的整形による手術治療法が選択されるが、軽症では、腹筋、背筋などを強化する筋肉強化体操療法、ホットパックなどの温熱療法、除痛効果を目的とした鍼治療、コルセット等を装着する装具療法などの保存的治療が基本である。また、軽症、中程度症では薬物療法を単独で、または上述の各種療法と組み合わせて用いられている。脊柱管狭窄症の多くは保存的治療の対象となり、種々の保存療法の組み合わせによって症状が改善される症例が多く見られる。現在、薬物治療において脊柱管狭窄症治療剤として認可されているのは、神経組織内での血液循環改善を目的とした経口プロスタグランジン E 1 誘導体制剤が唯一である。しかし、脊柱管狭窄症の多彩な運動機能、神経症状やその他の諸症状を満足に改善する薬物はいまだ見出されていない。

【0011】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、新規な脊柱管狭窄症治療剤を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、意外にも EP 2 アゴニストと EP 3 アゴニストを組み合わせる医薬が、脊柱管狭窄症の症状を改善することを見出し本発明を完成した。EP 2 アゴニストと EP 3 アゴニストの組み合わせによる脊柱管狭窄症治療に関してはこれまでに全く知られていない。本発明者らは脊柱管狭窄症のモデルとして知られている馬尾神経圧迫歩行障害モデル (J. Neurosci. Methods 104(2)191-198, 2002) を用いて、EP 2 アゴニストと EP 3 アゴニストの組み合わせによる脊柱管狭窄症治療効果を初めて実証し本発明を完成した。

【0012】

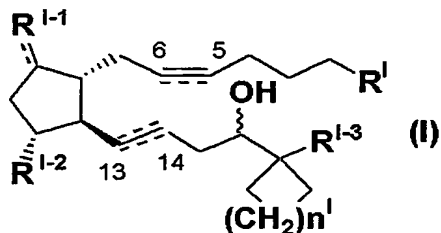
【発明の開示】

本発明は、

1. EP3 アゴニスト作用を有していてもよい EP2 アゴニストおよび／または EP2 アゴニスト作用を有していてもよい EP3 アゴニストを組み合わせてなる脊髄管狭窄症治療剤、
2. EP3 アゴニスト作用を有していてもよい EP2 アゴニストと EP2 アゴニスト作用を有していてもよい EP3 アゴニストとをそれぞれ投与することの特徴とする前記 1 記載の脊髄管狭窄症治療剤、
3. EP3 アゴニスト作用を有していてもよい EP2 アゴニストと EP2 アゴニスト作用を有していてもよい EP3 アゴニストとを同一製剤中に含有することの特徴とする前記 1 記載の脊髄管狭窄症治療剤、
4. EP3 アゴニスト作用を有していてもよい EP2 アゴニストが、一般式 (I)

【0013】

【化 7】



【0014】

(式中、 R^I はカルボキシ基またはヒドロキシメチル基を表わし、 R^{I-1} はオキソ基、メチレン基またはハロゲン原子を表わし、 R^{I-2} は水素原子、水酸基、または C1～4 のアルコキシ基を表わし、 R^{I-3} は水素原子、C1～8 のアルキル基、C2～8 のアルケニル基、C2～8 のアルキニル基、または 1～3 個の以下の (1)～(5) の基で置換されている C1～8 のアルキル基、C2～8 のアルケニル基または C2～8 のアルキニル基を表わし：(1) ハロゲン原子、(2) C1～4 のアルコキシ基、(3) C3～7 のシクロアルキル基、(4) フェニル基、または (5) 1～3 個のハロゲン原子、C1～4 のアルキル基、C1～4 のアルコキシ基、ニトロ基またはトリフルオロメチル基で置換されているフ

エニル基; n^I は 0 ~ 4 を表わし、

【0015】

【化8】

==

【0016】

は一重結合または二重結合を表わし、

【0017】

【化9】

==

【0018】

は二重結合または三重結合を表わし、

【0019】

【化10】

===

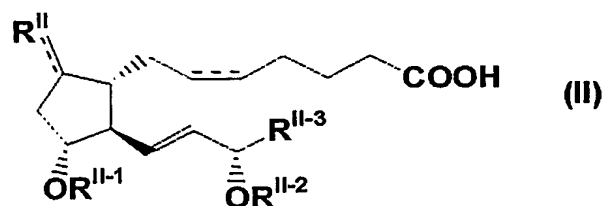
【0020】

は一重結合、二重結合または三重結合を表わす。ただし、(1) 5-6位と13-14位は同時に三重結合を表わさない。(2) 13-14位が二重結合を表わすとき、その二重結合はE体、Z体またはEZ体の混合物を表わす。)で示される化合物、それらの塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物である前記1記載の脊柱管狭窄症治療剤、

5. EP2アゴニスト作用を有していてもよいEP3アゴニストが、一般式(I)

【0021】

【化11】



【0022】

(式中、R^II は、オキシ基またはハロゲン原子を表わし、
R^II-1 および R^II-2 は、それぞれ独立して、C1~4 アルキル基を表わし、
R^II-3 は、C1~10 アルキル基、C2~10 アルケニレン基、C2~10 アルキニレン基、フェニル、フェノキシ、C3~7 シクロアルキルまたは C3~7 シクロアルキルオキシで置換されている C1~10 アルキル基、C2~10 アルケニレン基または C2~10 アルキニレン基を表わす。フェニルおよびシクロアルキル基は、1~3 個の C1~4 アルキル、C1~4 アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、ニトロで置換されていてもよい。

【0023】

【化12】

==

【0024】

は単結合または二重結合を表わす。) で示される化合物、それらの塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物である前記1記載の脊柱管狭窄症治療剤、

6. EP3 アゴニスト作用を有する EP2 アゴニストを含有する脊柱管狭窄症治療剤、

7. EP2 アゴニスト作用を有する EP3 アゴニストを含有する脊柱管狭窄症治療剤、

8. EP3 アゴニスト作用を有していてもよい EP2 アゴニストおよび/または EP2 アゴニスト作用を有していてもよい EP3 アゴニストを組み合わせてなる医薬を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における脊柱管狭窄症の治療方法、

9. 脊柱管狭窄症治療剤を製造するための EP3 アゴニスト作用を有していてもよい EP2 アゴニストおよび/または EP2 アゴニスト作用を有していてもよい EP3 アゴニストの使用に関する。

【0025】

本発明に用いられる化合物としては、EP2 アゴニストおよび/または EP3

アゴニスト作用を有するものならどのような化合物でもよく、また既知のEP2アゴニストおよび／またはEP3アゴニスト作用を有する化合物だけでなく新規に見出されるEP2アゴニストおよび／またはEP3アゴニスト作用を有する化合物をすべて包含する。例えば、EP2アゴニストとしては、欧州特許出願公開第860430号に記載の化合物、国際公開第99/33794号に記載の化合物、欧州特許出願公開第974580号に記載の化合物、国際公開第95/19964号に記載の化合物、米国特許第5698598号に記載の化合物、米国特許第6376533号に記載の化合物、国際公開第98/28264号に記載の化合物、国際公開第99/19300号に記載の化合物、欧州特許出願公開第0911321号に記載の化合物、国際公開第98/58911号に記載された化合物およびAH-13205、CP-533536等が挙げられる。

【0026】

好ましいEP2アゴニストとしては、前記した一般式(I)で示される化合物が挙げられる。一般式(I)中、C1～4のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびそれらの分枝型異性体基を意味する。一般式(I)中、C1～8のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびそれらの分枝型異性体基を意味する。一般式(I)中、C2～8のアルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルおよびそれらの分枝型異性体基を意味する。一般式(I)中、C2～8のアルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルおよびそれらの分枝型異性体基を意味する。一般式(I)中、C1～4のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびそれらの分枝型異性体基を意味する。一般式(I)中、C3～7のシクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基を意味する。一般式(I)中、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

【0027】

一般式(I)で示される化合物のうち、さらに好ましくは、例えば(5Z, 9

β , 11 α , 13E) - 17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロ-20-ノルプロスター-5, 13-ジェン酸等が挙げられる。

【0028】

例えば、EP3アゴニストとしては、国際公開第98/34916号に記載の化合物、特開平07-233145号に記載の化合物、特開平10-168056号に記載の化合物、特開平11-012249号に記載の化合物、国際公開第99/25358号に記載の化合物、およびTEI-3356、M&B-28767等が挙げられる。

【0029】

好ましいEP3アゴニストとしては、前記した一般式(II)で示される化合物が挙げられる。一般式(II)中、C1~4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびこれらの分枝型異性体を意味する。一般式(II)中、C1~4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびこれらの分枝型異性体を意味する。一般式(II)中、C1~10アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルおよびこれらの分枝型異性体を意味する。一般式(II)中、C2~10アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルおよびこれらの分枝型異性体を意味する。一般式(II)中、C2~10アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルおよびこれらの分枝型異性体を意味する。一般式(II)中、C3~7シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルを意味する。一般式(II)中、ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

【0030】

一般式(II)で示される化合物のうち、さらに好ましくは、例えば11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソプロスター-5Z, 13E-ジェン酸等が挙げられる。

【0031】

さらに、EP3 アゴニスト作用を有する EP2 アゴニストまたは EP2 アゴニスト作用を有する EP3 アゴニストも本発明に含まれる。

【0032】

本発明に用いられる化合物は、公知の方法で製造される塩も当然含まれ、薬理的に許容される塩が好ましい。

【0033】

ここでいう薬理的に許容される塩とは、親化合物が酸性化合物である場合はアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩等であり、親化合物が塩基性化合物である場合は有機、無機の酸付加塩等が挙げられる。

【0034】

薬理的に許容される塩は、水溶性のものが好ましい。好ましい塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミンやアミノ酸（例えば、テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

【0035】

酸付加塩は水溶性であることが好ましい。好ましい酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

【0036】

また、本発明に用いられる化合物またはその塩は溶媒和物であってもよい。

【0037】

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であるものが好ましい。好ましい溶媒和物として



は、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

【0038】


本発明においては、特に指示しない限り平面構造化学的および立体化学的異性体をすべて包含する。前者では、例えばアルキル、アルコキシおよびアルキルチオには直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。後者では、例えば二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 体、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）のものが含まれる。クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物も、すべて本発明に含まれる。

【0039】

また、本発明に用いられる化合物は、公知の方法で製造されるプロドラッグであつてもよい。

【0040】

本発明に用いられる化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により本発明に用いられる化合物に変換する化合物をいう。本発明に用いられる化合物のプロドラッグとしては、本発明に用いられる化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例、本発明に用いられる化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；本発明に用いられる化合物がカルボキシ基を有する場合該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、本発明に用いられる化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソー1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は



自体公知の方法によって製造することができる。また、本発明に用いられる化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

【0041】

本発明に用いられる化合物、またはそのエステルは、 α -、 β -あるいは、 γ -シクロデキストリンあるいは、これらの混合物を用いて、GB1, 351, 238号 または、GB1, 419, 221号明細書記載の方法を用いることにより、シクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

【0042】

【本発明に用いられる化合物の製造方法】

本発明に用いられる化合物、そのプロドラッグ、またはその塩は、欧州特許出願公開第860430号、国際公開第99/33794号、欧州特許出願公開第974580号、国際公開第95/19964号、米国特許第5698598号、米国特許第6376533号、国際公開第98/28264号、国際公開第99/19300号、欧州特許出願公開第0911321号、国際公開第98/58911号、国際公開第98/34916号、特開平07-233145号、特開平10-168056号、特開平11-012249号、および国際公開第99/25358号明細書に記載の方法により製造することができる。

【0043】

【毒性】

本発明に用いられる化合物は低毒性であり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。例えば、本発明に用いられる一般式(I)の化合物のうち、化合物A(リジン塩)の最大耐用量は、ラット静脈内投与で30mg/kg動物体重以上であった。

【0044】

【医薬品への適用】

本発明において、EP3アゴニスト作用を有してもよいEP2アゴニストとEP2アゴニスト作用を有してもよいEP3アゴニストを別々の製剤にして投与、



すなわち併用投与の形態をとってもよい。この併用投与は、同時投与、また時間差による投与も包含する。時間差による投与は、EP3 アゴニスト作用を有してもよいEP2 アゴニストを先に投与して、EP2 アゴニスト作用を有してもよいEP3 アゴニストを後に投与してもよい。また、EP2 アゴニスト作用を有してもよいEP3 アゴニストを先に投与し、EP3 アゴニスト作用を有してもよいEP2 アゴニストを後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。また、EP3 アゴニスト作用を有してもよいEP2 アゴニストとEP2 アゴニスト作用を有してもよいEP3 アゴニストが同一製剤中に含有されていてもよい。さらに、EP3 アゴニスト作用を有するEP2 アゴニストまたはEP2 アゴニスト作用を有するEP3 アゴニストを単独で投与してもよい。

【0045】

本発明の薬剤は、

- 1) 該化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
 - 2) 該化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
- および／または
- 3) 該化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0046】

本発明の薬剤と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明の薬剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明の薬剤を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

【0047】

本発明の薬剤の脊柱管狭窄症に対する治療効果の補完および／または増強のため、必要に応じさらに他の薬物等が併用されてもよい。併用される薬物としては、例えば、プロスタグランジン類、プロスタグランジン誘導体制剤、非ステロイド系抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drug: NSAID)、ビタミン剤、

筋弛緩剤、抗うつ剤、Poly ADP-ribose polymerase (PARP) 阻害剤、FK-506、興奮性アミノ酸受容体拮抗剤 (NMDA受容体拮抗剤、AMPA受容体拮抗剤など)、ラジカルスカベンジャー、アストロサイト機能改善剤、IL-8受容体拮抗剤、一酸化窒素阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤等が挙げられる。

【0048】

プロスタグランジン類 (以下、PGと略記する。) としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。PG受容体としては、PGE受容体 (EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受容体 (DP、CRTH2)、PGF受容体 (FP)、PGI受容体 (IP)、TX受容体 (TP) 等が挙げられる。また、プロスタグランジン誘導體製剤としては、リマプロスト、ベラプロスト等が挙げられる。

【0049】

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

【0050】

筋弛緩薬としては、例えば、塩酸トリペリゾン、クロルゾキサゾン、クロルメザノン、メトカルバモール、フェンプロバメート、メシル酸プリジノール、カルバミン酸クロフェネシン、バクロフェン、塩酸エペリゾン、アフロクアロン、塩酸チザニジン、塩化アルクロニウム、塩化スキサメトニウム、塩化ツボクラリン、ダントロレンナトリウム、臭化パンクロニウム、臭化ベクロニウム等が挙げられる。

【0051】

三環系抗うつ剤としては、塩酸イミプラミン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン、マレイン酸トリミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸ロフェプラミン、アモキサピン、塩酸ドスレピン等が挙げられる。

【0052】

四環式抗うつ薬としては、マプロチリン、ミアンセリンなどが挙げられる。

【0053】

アルドース還元酵素阻害剤としては、エパルレスタット、フィダレスタット、AS-3201、ゼナレスタット、イミレスタット、AL-4114、ICI-10552、ICI-215918、ZD-5522、BAL-ARI8、メトソルビニール (methosorbinil)、FR-62765、WF-2421、GP-1447、IDD-598、JTT-811、ADN-138、ADN-311、リンドルレスタット (lindolrestat)、SG-210、M-16049、M-16209、NZ-314、ソルビニール (sorbinil)、ゾボルレスタット (zopolrestat)、CP-AR-3192、アスコルビル ガモレン酸 (ascorbyl gamolenate)、リサレスタット (risarestat)、サルフレジンズ (salfredins)、AD-5467、TJN-732、TAT、トルレスタット (tolrestat)、チアゾシン-A (thiazocin-A)、アキシラリン (axillarin)、ICI-215918、ポナルレスタット (ponalrestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、DN-108、SPR-210、A-74863a等が挙げられる。

【0054】

本発明の薬剤と他の薬物の使用量は特に限定されず、安全に使用される量なら



いかなる量でもよい。

【0055】

ここでいう他の薬物は、それ自体任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

【0056】

また、本発明の薬剤の治療効果を補完および／または増強する他の薬物には、既知および／または新規化合物も含まれる。

【0057】

さらにここでいう他の薬物は、一般的に使用されるいかなる剤形であってもよい。例えば、固形剤（例えば、錠剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等）、液剤（水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等）等が挙げられる。

【0058】

本発明の薬剤、または本発明の薬剤と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0059】


投与量は、本発明に用いる薬物により異なると同時に、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、経口投与の場合は、通常、成人一人あたり、1回につき、 $1\mu\text{g}$ から 100mg の範囲で、1日1回から数回投与される。非経口投与の場合は、成人一人あたり、1回につき、 0.1ng から 10mg の範囲で、1日1回から数回投与され、その非経口投与形態は、好ましくは、静脈内投与であり、1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0060】

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0061】

本発明の薬剤、または本発明の薬剤と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経



口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、吸入剤、経鼻剤等として用いられる。

【0062】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠などが含まれる。

【0063】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0064】

舌下錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、膨潤剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサントガム、グアーガム等）、膨潤補助剤（グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸

、アルギニン等) 安定剤、溶解補助剤 (ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料 (オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等) 等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤 (白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等) で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。口腔内貼付錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤 (ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤 (ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤 (デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤 (ステアリン酸マグネシウム等)、付着剤 (ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサントガム、グアーガム等)、付着補助剤 (グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等) 安定剤、溶解補助剤 (ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料 (オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等) 等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤 (白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等) で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

【0065】

口腔内速崩壊錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質をそのまま、あるいは原末もしくは造粒原末粒子に適切なコーティング剤 (エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシ



プロピルメチルセルロース、アクリル酸メタクリル酸コポリマー等)、可塑剤(ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル等)を用いて被覆を施した活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、分散補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

【0066】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0067】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。

【0068】


軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶解させて製造、調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

【0069】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

【0070】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、



ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

【0071】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

【0072】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

【0073】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から



選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0074】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第3,095,355 号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

【0075】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0076】

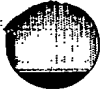
非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

【0077】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

【0078】

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩



化ナトリウム、濃グリセリン等)、増粘剤(カリボキシビニルポリマー等)、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0079】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤(ステアリン酸およびその塩等)、結合剤(デンプン、デキストリン等)、賦形剤(乳糖、セルロース等)、着色剤、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0080】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器(アトマイザー、ネブライザー)が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

【0081】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0082】

【実施例】

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

ラット馬尾神経圧迫歩行障害モデルを用いた本発明化合物の改善効果

<モデル作製方法>

ラット馬尾神経圧迫歩行障害モデルは、竹信らの方法(J.Neurosci.Methods 104(2)191-198, 2002)により作製した。すなわち、ラットをペントバルビタールナトリウムにより麻酔し、背部を除毛後、腹臥位に固定した。グルコン酸クロルヘキシジン(5%ヒビテン液;住友製薬)による背部の消毒後、腰部を正中に沿って切開し、脊椎を露出させた。第5腰椎棘突起の切除後、ミニドリルにてあけた椎弓上の小穴より、第4腰椎および第6腰椎脊柱管内に1×4×1.25 mm(高さ×長さ×幅)のシリコンラバーを挿入した。感染症の回避を目的として、ベンジル



ペニシリンカリウム（結晶ペニシリンGカリウム明治；明治製菓）を開創部に滴下および大腿部に筋注した。開創部の筋肉および皮膚を手術糸で縫合し、ヨードチンキを縫合部に塗布した。シャム群の動物も上記の方法に従って作製したが、シリコンラバーの挿入は行わなかった。

<歩行能力試験>

歩行能力試験は、トレッドミルを用いて評価した。ラットを走行ベルト上に置き、グリッドに通電（0.04 mA～4 mA）させた条件下で3分間以上環境に順応させた後、速度10 m/minから歩行を開始させ、その後3分ごとに5 m/minずつ速度を上昇させた。歩行を停止し、走行ベルトの手前に装備された電気刺激用グリッドに乗り移ったラットには、電気刺激（0.04 mA～4 mA）を加えた。動物が歩行を開始してから、歩行不可能、すなわち刺激（音、接触、電気）を与えて歩行を促しても歩行しなくなるまでの距離を、機器に内蔵された距離計で測定した。手術前に歩行機能試験を1日1回、3日間実施して歩行トレーニングを行なった。術後、EP2アゴニストである（5Z, 9β, 11α, 13E）-17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロ-20-ノルプロスター-5, 13-ジエン酸（化合物（A））のリジン塩およびEP3アゴニストである11α, 15α-ジメトキシ-9-オキソプロスター-5Z, 13E-ジエン酸（化合物（B））を投与した。また、陰性対照として生理食塩水を投与した。結果は陰性対照に対してダネット多重比較（Dunnett's multiple comparison）にて検定した（* p < 0.05）。

<実験結果>

馬尾神経圧迫歩行障害モデルは脊柱管狭窄症のモデルとして報告されている。化合物AおよびBの組み合わせは、馬尾神経圧迫歩行障害ラットの歩行障害を改善した。すなわち、EP2アゴニストおよびEP3アゴニストの組み合わせは脊柱管狭窄症に有効であることが示された。結果を図1に示す。

【製剤例】

製剤例 1：

以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1錠中に0.5 mg（化合物A：0.12 mg、化合物B：0.38 mg）の活性成分を含有する錠剤1



00錠を得た。

- ・ (5Z, 9β, 11α, 13E) - 17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロ-20-ノルプロスター5, 13-ジエン酸 (化合物A)
 12 mg
- ・ 11α, 15α-ジメトキシ-9-オキソプロスター5Z, 13E-ジエン酸 (化合物B)
 38 mg
- ・ カルボキシメチルセルロース カルシウム 200 mg
- ・ ステアリン酸マグネシウム 100 mg
- ・ 微結晶セルロース 9.2 g

製剤例 2:

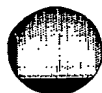
以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1mlづつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1バイアル中0.2mg (化合物A: 0.05mg、化合物B: 0.15mg) の活性成分を含有するバイアル100本を得た。

- ・ (5Z, 9β, 11α, 13E) - 17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロ-20-ノルプロスター5, 13-ジエン酸 (化合物A)
 5 mg
- ・ 11α, 15α-ジメトキシ-9-オキソプロスター5Z, 13E-ジエン酸 (化合物B)
 15 mg
- ・ マンニット 5 g
- ・ 蒸留水 100 ml

製剤例 3:

以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1錠中に0.5mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

- ・ (5Z, 9β, 11α, 13E) - 17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロ-20-ノルプロスター5, 13-ジエン酸 (化合物A)
 50 mg
- ・ カルボキシメチルセルロース カルシウム 200 mg
- ・ ステアリン酸マグネシウム 100 mg



・微結晶セルロース 9. 2 g

製剤例 4:

以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1 ml づつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 バイアル中 0. 2 mg の活性成分を含有するバイアル 100 本を得た。

・ (5 Z, 9 β , 11 α , 13 E) - 17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロ-20-ノルプロスター 5, 13-ジエン酸 (化合物 A)
. 20 mg

・マンニット 5 g

・蒸留水 . . . 100 ml

製剤例 5:

以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1 錠中に 0. 5 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

・ 11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソプロスター 5 Z, 13 E-ジエン酸 (化合物 B) 50 mg

・カルボキシメチルセルロース カルシウム 200 mg

・ステアリン酸マグネシウム 100 mg

・微結晶セルロース 9. 2 g

製剤例 6:

以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1 ml づつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 バイアル中 0. 2 mg の活性成分を含有するバイアル 100 本を得た。

・ 11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソプロスター 5 Z, 13 E-ジエン酸 (化合物 B) 20 mg

・マンニット 5 g

・蒸留水 . . . 100 ml

製剤例 7:

製剤例 1 と同様にして、1 錠中に 1 mg (化合物 A: 0. 24 mg、化合物 B: 0. 76 mg) の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。



- | | |
|--|--------|
| ・ (5 Z, 9 β , 11 α , 13 E) - 17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロ-20-ノルプロスター-5, 13-ジエン酸 (化合物A) | 24 mg |
| ・ 11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸 (化合物B) | 76 mg |
| ・ カルボキシメチルセルロース カルシウム | 200 mg |
| ・ ステアリン酸マグネシウム | 100 mg |
| ・ 微結晶セルロース | 9.2 g |

製劑例 8：

製剤例 2 と同様にして、1 バイアル中 1 m g（化合物 A：0. 2 5 m g、化合物 B：0. 7 5 m g）の活性成分を含有するバイアル 1 0 0 本を得た。

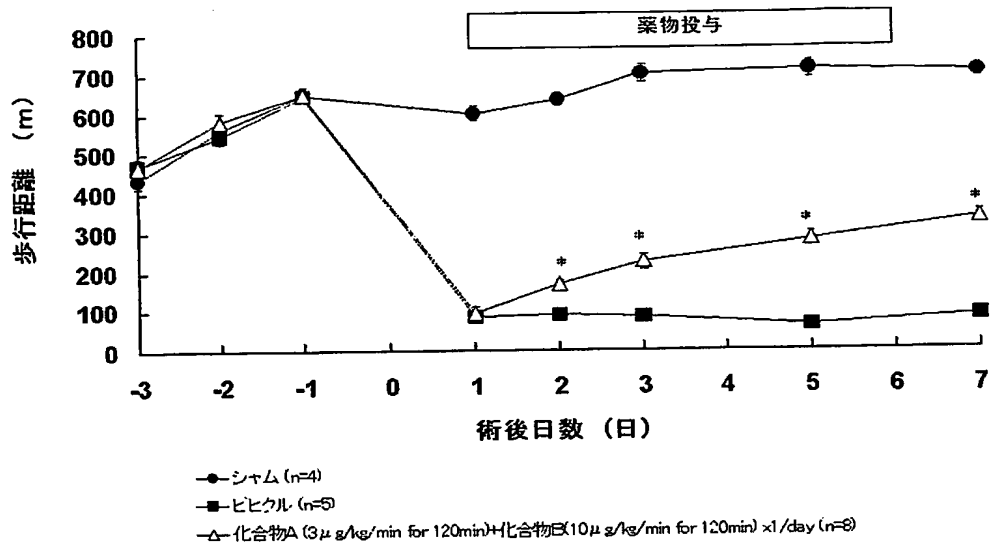
- | | |
|--|--------|
| ・ (5 Z, 9 β , 11 α , 13 E) - 17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロ-20-ノルプロスター-5, 13-ジエン酸 (化合物A) | 25 mg |
| ・ 11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸 (化合物B) | 75 mg |
| ・ マンニット | 5 g |
| ・ 蒸留水 | 100 ml |

【図面の簡単な説明】

【図1】 ラット馬尾神経圧迫歩行障害モデルにおける化合物A（リジン塩）および化合物B投与群による症状改善を表わす。

【書類名】 図面

【図 1】





【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 本発明は、EP3 アゴニスト作用を有していてもよいEP2 アゴニストおよび／またはEP2 アゴニスト作用を有していてもよいEP3 アゴニストを組み合わせる脊髄管狭窄症治療剤に関する。

【効果】 ラット馬尾神経圧迫歩行障害モデルにおいて、EP3 アゴニスト作用を有していてもよいEP2 アゴニストおよび／またはEP2 アゴニスト作用を有していてもよいEP3 アゴニストを組み合わせる医薬は有効性を示した。したがって、EP3 アゴニスト作用を有していてもよいEP2 アゴニストおよび／またはEP2 アゴニスト作用を有していてもよいEP3 アゴニストを組み合わせる医薬は脊髄管狭窄症に有効である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-100388
受付番号	50300558269
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 4月 4日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 4月 3日
-------	-------------

次頁無



特願 2 0 0 3 - 1 0 0 3 8 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 8 5 9 8 3]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 9 月 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

氏 名

小野薬品工業株式会社

特願 2003-194643

出願人履歴情報

識別番号

[899000079]

1. 変更年月日

1999年 9月17日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都港区三田2丁目15番45号

氏名

学校法人慶應義塾